

dup. *Geneva* *Libro Medical Lib* 19
★ UNIVERSITÉ de GENÈVE — FACULTÉ de MÉDECINE

Clinique Médicale — Professeur Roch

De la Pathogénie de l'Angine à Monocytes

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de Genève pour obtenir le grade
de Docteur en Médecine

par
Albert-H. DU BOIS
de Genève

Interne à la Clinique médicale de Genève



GENÈVE

Imprimerie Henri Studer, Rond-Point de Plainpalais, 3

1929

UNIVERSITÉ de GENÈVE — FACULTÉ de MÉDECINE
Clinique Médicale — Professeur Roch

De la Pathogénie de l'Angine à Monocytes

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de Genève pour obtenir le grade
de Docteur en Médecine

par

Albert-H. DU BOIS

de Genève

Interne à la Clinique médicale de Genève



GENÈVE

Imprimerie Henri Studer, Rond-Point de Plainpalais, 3

1929

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de Monsieur le Professeur ROCH, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30^e VII 1929.

Le Doyen :

Dr M. ROCH.

En présentant ce travail, je tiens à exprimer à mon Maître, Monsieur le Professeur ROCH, ma profonde reconnaissance pour tout l'intérêt qu'il m'a témoigné durant mon internat dans son service.

Je veux également remercier ici Monsieur le Professeur ASKANAZY pour son aide cordiale et ses précieux conseils dans l'élaboration de ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

De la Pathogénie de l'Angine à Monocytes

INTRODUCTION

Du groupe varié des angines banales ou spécifiques, quelques formes ont été isolées ces dernières années qui se distinguent par les répercussions qu'apporte la maladie au niveau du sang, de ses éléments formateurs ou circulants.

Ainsi en est-il de l'angine agranulocytaire, des angines du début des leucémies, de l'angine à monocytes.

Alors qu'une amygdalite scarlatineuse, diphtérique ou banale entraîne une polynucléose en général marquée, semblable en tous points à celle que produirait un foyer infectieux quelconque, l'angine agranulocytaire et les angines des leucémies se compliquent d'un syndrome sanguin dont on retrouve l'origine dans les lésions histologiques des tissus hématopoïétiques.

En ce qui concerne l'angine à monocytes, les données histopathologiques n'ont pas paru jusqu'à maintenant pour expliquer d'une façon satisfaisante la pathogénie de l'affection. Cliniquement, celle-ci se présente sous une forme telle, qu'avec vraisemblance on a pu la classer dans le groupe des pseudo-leucémies, des lymphadénites et des lymphadénoses.

Nous voudrions montrer, en nous basant sur un cas personnel, dont nous avons pu faire l'histologie pathologique, que cette maladie paraît faire partie d'un chapitre nosologique nouveau, celui des affections du tissu réticulo-endothélial.

L'angine à monocytes a suscité de nombreuses publications ces dernières années, la plupart se bornant à la relation de cas ayant rapidement évolué vers la guérison et à propos desquels seule la symptomatologie clinique et l'examen du sang ont pu apporter quelques documents quant à l'étiologie de cette affection.

En effet, la guérison étant de règle, les observations sont rares qui signalent une vérification anatomique, tant biopsique que nécropsique.

Longcope, le premier, en 1922, a publié le résultat d'une biopsie faite sur un ganglion hypertrophié, lequel présentait une anarchie structurale avec hyperplasie des centres germinatifs, prolifération des cellules réticulaires et quelques mononucléaires à allure de cellules géantes. En outre, quelques cellules éosinophiles, le tout simulant un peu un ganglion d'une maladie de Hodgkin.

Depuis, Haken publie trois cas suivis de mort et dont on a pratiqué l'autopsie. Celle-ci donne l'image d'une septicémie, avec diathèse hémorragique et hypertrophie de tout le système lymphocytaire. Au niveau de la rate, il signale la présence de monocytes dans la marge des sinus. Dans l'un des cas, la moelle osseuse ne put être examinée; dans les deux autres elle parut normale.

La symptomatologie, que Paul Chevallier a étudiée dans toutes ses modalités les plus minimes, est la suivante :

Angine,
Etat infectieux aigu,
Adénopathies,
Hépatomégalie et splénomégalie modérées,
Leucocytose et mononucléose sanguine.

Ces symptômes cardinaux eux-mêmes sont susceptibles de grandes variations. L'angine peut ne pas exister, les adénopathies sont ou généralisées, ou localisées. La tuméfaction du foie et de la rate peut être minime et même manquer; une chose est constante: la mononucléose sanguine.

Il est certaines formes (Baldridge, Rohner et Hausmann)

dans lesquelles manque la leucocytose, mais où la mononucléose relative se retrouve très marquée (50 à 55 ⁰/₀₀).

Cette mononucléose est due à l'apparition dans le sang de cellules de la série blanche, comptées en général comme grands lymphocytes, formes de transition, cellules de Türk ou de Rieder.

Parmi les auteurs qui se sont occupés de la pathogénie de l'angine à monocytes, la majorité ont pensé avoir à faire à une affection purement lymphatique, compliquée d'un syndrome sanguin secondaire. Les dénominations variées proposées jusqu'ici en sont la meilleure preuve : fièvre ganglionnaire (Pfeiffer), réaction lymphatique (Naegeli), lymphadénose bénigne (Mac Kinley, Downey), adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose (Paul Chevallier).

Les mêmes auteurs expliquent la réaction mononucléaire sanguine par l'altération du tissu lymphatique et considèrent les cellules blanches anormales du sang comme des lymphocytes plus ou moins atypiques, voire même plus ou moins vieux.

De nombreux travaux récents ont mis en évidence dans une série d'affections variées et sans parenté étiologique avec celle qui nous occupe, une mononucléose parfois très intense, et dont l'explication pathogénique découle de l'étude toute nouvelle des réticulo-endothéliites. Nous reparlerons plus loin de ces travaux, au moment où nous traiterons de l'origine réticulo-endothéliale des monocytes.

OBSERVATION

Un jeune homme de 26 ans, graveur, entre à la Clinique Médicale (Service du Professeur Roch), le 29.II.1928, présentant le tableau classique d'une grippe avec température de 39°, courbatures, maux de tête. Cet état a débuté le 21.II.28, brusquement, alors qu'il se sentait en bonne santé les jours précédents. Jusqu'au jour de son entrée à l'Hôpital il traîne dans cet état, sans se soigner autrement qu'en prenant un peu d'aspirine, ne s'alitant même pas.

L'interrogatoire nous apprend fort peu de choses quant à ses antécédents; ses parents et ses sept frères et sœurs sont en bonne santé. Lui-même n'a aucune histoire de maladie, il a cependant été réformé du service militaire pour défaut de thorax et faiblesse de cœur.

Le malade est en bon état de nutrition, ne présente pas de dyspnée, ne tousse pas. A la partie inférieure du sternum, on note une déformation rachitique.

Au point de vue pulmonaire: submatité des sommets.

Au cœur: choc appuyé de la pointe, qui bat dans le 5^{me} espace; bruits nets à tous les foyers. Pression sanguine 12-6 Vaquez.

La langue est chargée; l'abdomen est souple et indolore; le foie et la rate sont dans leurs limites normales.

Les urines ne présentent rien de pathologique. Le B. W. est négatif.

Le malade est ventousé; il reçoit de la quinine et de l'aspirine.

La température baisse lentement jusqu'au 7.III.28, jour pendant lequel le malade reste apyrétique. Cependant, malgré une température vespérale de 37°5, le pouls bat à 103.

L'hémoculture, pratiquée en pleine période fébrile, est négative.

Une scopie ne montre rien de particulier au poumon.

Le 8.III.28, reprise de la fièvre. Le malade se plaint de dysphagie et de mal de gorge intense. Les amygdales sont grosses et rouges, les ganglions cervicaux des deux côtés, le ganglion rétro-auriculaire gauche sont palpables et douloureux. Les frottis amygdaliens montrent une flore variée dans laquelle domine le staphylocoque. Pas de bacille de Loeffler.

Le lendemain, le malade est aphone ; il ne peut plus avaler sa salive, tant la dysphagie est marquée. Il a des transpirations profuses intenses ; l'état général semble très altéré ; température 38°9, le soir.

Les jours suivants, l'angine s'aggrave, devient nécrotique, avec fœtor ex ore très marqué. Les transpirations restent profuses et le pouls s'accélère. Au cœur on ne note que la tachycardie.

Un examen du sang du 12.III.28 montre :

Globules rouges	4.016.000
Globules blancs	16.200
Plaquettes	171.000
Polys neutros.	24 $\frac{1}{3}$
Lymphos	13 $\frac{1}{3}$
Monocytes	61 $\frac{1}{3}$

(Nous appelons monocytes les cellules que nous décrivons plus loin, et que l'on trouve dans beaucoup d'observations sous le nom de grands lymphocytes.)

Dès lors, chaque examen du sang nous montrera une forte participation à la formule leucocytaire de ces éléments mononucléés caractéristiques. L'oxydase-réaction recherchée sur ces cellules est négative ; au triacide, on n'y constate pas de granulations.

L'état général reste inchangé ; localement, les amygdales se nettoient peu à peu, les foyers de nécrose se cicatrisent.

Nous décidons de faire une biopsie de la moelle osseuse du sternum. Les frottis de cette moelle microscopiquement normale quant à sa couleur et à sa consistance, nous montrent au May-Grunwald-Giemsa : moelle hématopoiétique

avec rares cellules adipeuses. Erythroblastes nombreux, parfois à deux noyaux, souvent pycnotiques. Pas de mégalo-blastes. Normoblastes en groupes de deux ou trois. Mégacaryocytes assez nombreux. Plusieurs myéloblastes en mitose. En outre, on voit disséminées dans le frottis de grandes cellules avec un petit noyau bleuâtre entouré d'une mince couronne de protoplasma bleu clair, lequel contient quelquefois des vacuoles. Le noyau de ces cellules est en général excentrique. Leur morphologie correspond à celle des monocytes trouvés dans le sang.

La biopsie permet d'écarter d'une façon certaine l'idée d'une leucémie à laquelle on était en droit de penser; et la présence des cellules mononucléées atypiques au niveau de la moelle est expliquée par l'irruption du sang qui les contient sur le frottis.

Le même jour, on remarque sur l'abdomen et sur la poitrine un exanthème discret, formé de petits éléments érythémateux lenticulaires.

Deux jours plus tard, on note du dicrotisme du pouls, l'état général se péjore encore, malgré l'amélioration des lésions amygdaliennes et la régression de la fluxion ganglionnaire. Cependant la rate augmente et devient percutable sur dix centimètres; la matité du foie augmente également un peu.

De l'albumine apparaît dans les urines, qui contiennent en outre des urates, de l'urobiline et de l'urobilinogène en abondance.

Puis à partir du 10.III.28, nous voyons l'état de notre malade s'aggraver rapidement, bien que les symptômes de son angine regressent, que les amygdales redeviennent presque normales après cicatrisation des foyers de nécrose et que les ganglions cervicaux diminuent beaucoup et soient indolores. Le malade a déjà perdu 3 kg. 600.

La rate cependant reste grosse; un point de côté apparaît et les signes d'une pleurésie se précisent peu à peu; il y a une expectoration bronchique assez abondante.

Un frottis des crachats, coloré au Giemsa, montre une grande quantité de cellules mononucléées un peu altérées, mais présentant les mêmes colorations que les monocytes du sang, quoiqu'avec une moins grande intensité. Les polynucléaires sont en petit nombre: on voit, en outre, quelques spirilles, des diplocoques, des streptocoques et des staphylocoques en masse.

Le 10.III.28, le nombre total des globules blancs n'a pas été cherché, mais on a l'impression d'une leucopénie très intense et pour trouver les cent cellules blanches nécessaires à établir notre formule, deux frottis doivent être utilisés.

L'avant-veille de la mort, la formule sanguine indiquait une mononucléose encore intense (44^0_{10}), mais inférieure cependant à celle des jours précédents, et ceci au profit des polynucléaires neutrophiles ($52^1_{2^0_{10}}$), qui sont en majorité mal segmentés, présentant des granulations grossières et moins nombreuses que dans une cellule normale.

Le 23.III.28, une ponction pleurale droite ramène 600 cc. d'un liquide trouble, gris jaune, peu épais, fétide. Au microscope, on ne voit qu'une purée microbienne, et seule la centrifugation nous permet de reconnaître quelques rares cellules mononucléées très altérées, mais présentant les mêmes caractères que celles trouvées dans les crachats.

Le malade meurt dans la soirée du même jour.

Tableau des examens hématologiques

DATE	Leuco- cytes	0				Absolus			
		Polys N.	Lym ^{phos}	Monos	Basos	Polys N.	Lym ^{phos}	Monos	Basos
12.3.28	16.200	24 $\frac{1}{3}$	14 $\frac{1}{3}$	61 $\frac{1}{3}$		3942	2322	9936	
13.3.28	15.600	26 $\frac{1}{2}$	14 $\frac{1}{2}$	59		4134	2262	9204	
14.3.28	7.800	31	23 $\frac{1}{2}$	45 $\frac{1}{2}$		2418	1833	3549	
15.3.28	6.900	25	13	62		1725	897	4278	
16.3.28	12.050	48	8	43	$\frac{1}{2}$	5784	964	5241 $\frac{1}{2}$	60 $\frac{1}{2}$
17.3.28	—	43 $\frac{1}{2}$	5	51 $\frac{1}{2}$		—	—	—	
19.3.28	10.200	48	9	43		4896	918	4386	
20.3.28	leucopénie	40	3	57		—	—	—	
22.3.28	—	52 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	44		—	—	—	

Si nous résumons l'histoire de la maladie, nous voyons s'installer chez un jeune homme sain, après un début à forme grippale, une angine rapidement grave, avec adénopathies, splénomégalie modérée, leucocytose et mononucléose sanguine importante, constituant un état infectieux aigu.

Les cellules mononucléaires sont retrouvées dans les crachats et dans le liquide pleural au moment où l'infection se complique d'une pleurésie purulente qui emporte le malade, alors que les symptômes accompagnant l'angine ont en partie regressé et que seules persistent la splénomégalie et la mononucléose sanguine.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'autopsie, dont nous résumons le protocole, fut faite sous la direction du professeur Askanazy, que nous remercions pour les renseignements qu'il a obligeamment mis à notre disposition.

Status abdominal: La musculature du thorax et de l'abdomen est peu développée, de couleur rouge foncé. Le grand épiploon est pauvre en graisse; il recouvre les anses intestinales jusqu'au petit bassin. Le péritoine pariétal et viscéral est lisse. Le foie dépasse un peu le rebord costal. Le pôle inférieur de la rate est visible sous les fausses côtes gauches. La cavité péritonéale contient quelques centimètres cubes d'un liquide légèrement teinté de sang, sans microorganismes.

Région iléo-caecale : Appendice de 10 cm. dont le diamètre est régulier, de 6 mm. environ. Petits ganglions au voisinage de l'insertion sur le caecum.

A la face postérieure du sternum, on trouve quelques petits ganglions lymphatiques tuméfiés le long des vaisseaux rétrosternaux.

Cœur: Le péricarde est fortement adhérent dans sa partie supérieure avec la plèvre médiastinale qu'il rétracte vers le haut, et avec la plèvre pariétale des deux côtés. Il est épaissi et montre une symphyse presque totale; l'épaississement péricardique va jusqu'à 3 mm. de l'émergence des gros vaisseaux. Pas de liquide péricardique.

La tricuspide est perméable pour trois doigts; ses valvules sont normales. Orifice pulmonaire à valvules lisses. Orifice mitral à peine perméable pour deux doigts; sur le

bord de la fermeture de la petite valve, on constate une zone de couleur rougeâtre, de la taille d'une tête d'épingle, avec de petites végétations en forme de crête. Le reste des valvules est lisse. La circonférence de l'aorte est de 6 cm., sa surface est polie, ses valvules sont normales. Le myocarde est rouge foncé, sans foyers inflammatoires. La pointe du cœur est formée par le ventricule droit. Le trou de Botal est fermé; les coronaires sont perméables et lisses.

Dans la *plèvre gauche* on trouve environ 50 cc. d'un liquide brunâtre, sans odeur, transparent et sans dépôt. Le poumon gauche et sa plèvre ne présentent rien de particulier, sauf une petite cicatrice calcifiée du sommet. A la coupe, le lobe supérieur est rouge foncé, le lobe inférieur, dans son ensemble, est hépatisé.

De la *plèvre droite* on retire 1200 cc. d'un liquide grisâtre, qui, dans le bocal, se divise en une couche sa-bleuse et gris sale, et une couche supérieure plus claire et presque transparente. Cet épanchement a une odeur très fétide.

Le lobe supérieur est œdématié, atelectasié en partie. Le lobe moyen et le lobe inférieur sont semés de foyers de broncho-pneumonie confluente. La base du lobe inférieur montre de la bronchiolite purulente.

Organes de l'abdomen.

Rate : Dimensions $16 \times 10 \times 3$. Poids, 260 gr. La capsule est mince, bleuâtre, transparente et lisse. A la coupe, le tissu est rouge clair, les trabécules sont peu visibles, ainsi que les follicules. La pulpe est diffuse. Le râclage donne un suc abondant. Pas de foyers macroscopiques.

Surrénales : Ecorce assez riche en matière lipoïde.

Reins : 300 gr. Gauche : dimensions normales. La capsule se détache facilement, sans perte de parenchyme. Quelques petits kystes en surface, à contenu transparent. A la coupe, l'écorce est très bien développée et mesure 7 mm.,

elle est plus foncée que les pyramides. La muqueuse du bassin est lisse, d'apparence normale. L'uretère est perméable. A droite, même status.

Le *pancréas* est de taille et d'aspect habituels.

Estomac : Pylore et cardia sont perméables ; la cavité est dilatée, contient environ 300 cc. de liquide. La muqueuse est lisse, avec des taches ecchymotiques, surtout sur le fundus. Le duodénum montre une muqueuse sans cicatrice ni ulcération. Les voies biliaires sont perméables.

Le *foie* pèse 1800 gr. et mesure $30 \times 18 \times 8$ cm. A la surface, il y a quelques adhérences avec le diaphragme, quelques taches de pseudomélanose dans la partie inférieure. A la coupe, il est un peu ramolli, de couleur brunâtre ; les lobes sont de taille normale.

Intestins : La muqueuse de l'iléon est un peu hyperémisée ; dans la région iléo-caecale, on trouve dans le méso quelques petits ganglions lymphatiques de la taille d'un petit haricot. Le gros intestin est météorisé, sans lésions macroscopiques de la muqueuse ; il contient des masses fécales solides. Dans le mésocolon, on trouve un grand nombre de petits ganglions lymphatiques grisâtres.

Dans les deux régions inguinales, on constate des ganglions lymphatiques atteignant la grosseur d'un haricot.

Organes du cou : Les follicules de la langue sont bien développés. La région des amygdales buccales est de couleur gris verdâtre, recouverte d'un dépôt mucopurulent. Entre les deux piliers, de chaque côté, on constate une zone de nécrose, comprenant en son milieu l'amygdale, laquelle est plutôt petite, et dont les cryptes sont marquées de fines granulations jaunâtres.

Le pharynx est hyperhémie, grisâtre, contenant du mucus. La trachée et le larynx sont également hyperémiés, couverts de mucosités gris rougeâtre. Œsophage, r. d. p.

Le thyroïde, qui pèse 60 gr., est symétrique. On ne

trouve pas de noyaux colloïdes ; la structure folliculaire est nette.

Le thymus pèse 11 gr., il est gris bleu, en forme de trois lobes allongés.

Des ganglions, au nombre de dix à douze, de la taille d'un haricot à celle d'une lentille, sont groupés dans le médiastin.

Les ganglions sous-mentonniers et sous-maxillaires sont petits.

Le *squelette* ne montre rien de particulier. La moelle du fémur est de couleur rouge clair, homogène ; celle du sternum et des vertèbres d'un rouge plus foncé.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

Ganglions lymphatiques mésentériques.

La structure générale du ganglion est conservée, bien que les follicules et l'écorce ne soient pas nettement séparés. Les vaisseaux sanguins dans les ganglions sont en général dilatés, contenant du sang.

Les rapports entre parenchyme et sinus lymphatiques sont souvent effacés, parce que partout les lymphocytes sont moins serrés qu'à l'état normal, à cause d'un œdème de ganglion. Il n'y a pas de centres germinatifs nets.

A l'immersion, on distingue parmi les éléments mononucléés dans le parenchyme de petits lymphos typiques et un nombre plus restreint de cellules plus grandes, à protoplasma plus basophile et à noyau plus vésiculaire, avec des nucléoles distinctes.

Les cellules du reticulum sont un peu modifiées et semblent gonflées. On voit également quelques rares mastzellen, et parfois une cellule réticulaire ayant phagocyté quelques lymphocytes.

Amygdales.

A la surface de l'amygdale, il y a une zone de nécrose circonscrite logée au fond d'une crypte très dilatée, peu large, mais d'une profondeur qui varie. Cette zone est infiltrée par une quantité de microbes ; on y remarque cependant peu de polynucléaires. Au fond de l'ulcération on voit des lymphocytes parfois en caryorhexis.

La zone nécrosée repose sur du tissu fibreux, pauvre en noyaux, dans lequel on constate l'absence presque complète

de polynucléaires. Dans une couche un peu plus profonde du tissu conjonctif, on voit quelques fibroblastes tuméfiés ; il y a également une tuméfaction des cellules endothéliales des vaisseaux, et quelques lymphocytes disséminés.

Plus profondément encore, on trouve quelques petits restes de tissu lymphoïde au-dessus de la musculature striée.

Rate.

La capsule et les trabécules sont minces. Les follicules sont rares et petits.

La structure de la pulpe est effacée ; on voit très mal les veines capillaires, dont l'endothélium est souvent détaché.

Cependant on reconnaît quelques veinules un peu plus grandes, béantes, contenant de grosses cellules rondes mononucléées, à noyaux tantôt ronds et clairs, tantôt pycnosés. Les noyaux clairs peuvent être volumineux, peuvent contenir jusqu'à deux nucléoles et sont parfois en mitose. Ces cellules sont disséminées dans la pulpe ; on ne distingue pas toujours si elles sont dans les veines capillaires ou dans les cordons spléniques. Elles peuvent s'avancer jusqu'à la périphérie du follicule lymphatique, au milieu et autour duquel il y a des blocs cellulaires nécrosés. Si le noyau de ces grosses cellules est pycnosé, le protoplasma en devient hyalin. Dans certaines coupes on voit également quelques grosses cellules vacuolisées.

Au Giemsa, ces grosses cellules montrent un protoplasma faiblement basophile ; elles forment par endroits de petits groupes. On ne voit ni microbes, ni cellules éosinophiles. En résumé : certaines de ces cellules sont en bon état, d'autres à l'état régressif, jusqu'à la nécrose.

Foie.

La structure est modifiée en ce sens que vers la périphérie des lobules, les cellules hépatiques sont de taille normale, alors que vers le centre elles sont atrophiées.

Dans les centres lobulaires, le stroma est plus fortement développé, sans que l'on constate de dilatation des vaisseaux.

Parmi les cellules hépatiques atrophées, il y en a de nécrosées, et la disparition de ces cellules peut expliquer l'augmentation du stroma.

Dans les espaces de Kirnan, il y a par-ci par-là des infiltrations de cellules mononucléées par petits groupes.

A l'immersion : lipofuscine au centre des lobules. Parfois, une goutte graisseuse dans le protoplasma.

Dans les capillaires, on voit des lymphocytes et des cellules mononucléées plus grosses.

Moelle osseuse du fémur.

Sur les coupes examinées, la moelle jaune prédomine, fortement vascularisée. Il y a des îlots plus ou moins grands de tissu hématopoïétique, jusqu'aux endroits où la myélopoïèse prédomine.

Dans la moelle jaune, les cellules adipeuses sont bien conservées ; dans les vaisseaux, il y a peu d'éléments nucléés, parfois quelques cellules mononucléées de grande taille. Autour des vaisseaux, groupes de cellules du parenchyme médullaire formés en partie par quelques normoblastes, en partie par de grosses cellules mononucléées à noyau plus clair.

Sur l'une des coupes, près de la moelle rouge, on voit une artère dont l'intima est épaissie, et dont la musculature de la média est très mince. Les nerfs ne présentent rien de particulier.

Dans la moelle rouge, il y a passablement de mégacaryocytes à noyaux polymorphes, parfois pycnosés et rudimentaires. Les travées d'érythroblastes sont en quantité ordinaire. On voit également des mononucléaires à noyaux excentriques, fortement vacuolisés, dont le protoplasma est gonflé. Les mêmes cellules se retrouvent dans les vaisseaux, et l'on peut voir à l'intérieur des vacuoles les plus grosses, des particules arrondies de taille variée et quelquefois des

globules rouges. Les éosinophiles jeunes sont rares. Il y a en moyenne quatre mégacaryocytes par champ d'immersion.

On ne voit nulle part une augmentation du tissu lymphatique. Les endothéliums des veines sont tuméfiés et légèrement proéminents. Les cellules du réticulum paraissent par endroits tuméfiées également ; leur noyau est clair et plutôt petit.

Unna-Pappenheim : Peu de mitose. Dans le parenchyme, on voit de grosses cellules rondes mononucléées, dont le protoplasma est basophile et parfois vacuolisé. (Mêmes cellules que dans le sang.)

On voit des lignées d'érythroblastes en légère caryorexix. Les mégacaryocytes à noyaux vésiculaires (jeunes) sont rares. Les cellules incluses dans les mégacaryocytes sont également rares.

On voit un peu de fibrine dans le stroma entre les cellules adipeuses. En général, la structure est bien conservée, mais les cellules du réticulum sont parfois vacuolisées.

Au Giemsa, pas de microbes. Quelques cellules du réticulum contiennent des globules rouges. Les artères contiennent également des globules rouges. On ne voit presque pas de polynucléaires dans la moelle osseuse. Les cellules neutrophiles jeunes semblent réduites au profit des grandes cellules mononucléaires vacuolisées.

Sang.

Dans tous les frottis faits chez notre malade, on est frappé par la présence de cellules anormales quant à leur nombre et à leur forme, cellules que tous les auteurs ont signalées déjà, en les appelant monocytes, grands lymphocytes ou grands mononucléaires.

Il s'agit de grosses cellules mononucléées de 10 à 12 μ de diamètre, à protoplasma faiblement basophile, angulaire, volumineux, parfois replié sur ses bords, ce qui leur donne une teinte plus foncée. Beaucoup de ces cellules contiennent dans leur protoplasma des granulations du type azuro-

phile, très variables en nombre et en forme. Ces granulations sont en général massées à l'un des pôles du noyau. Il ne s'en trouve parfois que deux ou trois extrêmement fines et difficilement visibles. D'autres sont de structure assez grossière, prenant la forme de bâtonnets. Il semble que plus ces granulations sont grosses, plus leur nombre est élevé dans une même cellule.

Le noyau est rond, elliptique ou incisé, toujours excentrique. Les nucléoles, au nombre de trois ou quatre, n'y sont pas rares. Le réseau chromatinien prend vivement le colorant, contrastant avec le protoplasma qui reste pâle. Sa répartition est irrégulière, par bandes plus ou moins foncées qui gardent cependant une certaine densité. La périphérie du noyau est nettement colorée et bien délimitée. Nous avons vu rarement sur nos frottis un noyau segmenté en deux fragments, dont l'un est toujours plus petit que l'autre, à côté duquel il semble un noyau satellite.

Nous verrons plus loin quelle nous paraît être l'origine de ces cellules et l'interprétation que l'on peut donner de leur présence.

Les globules rouges sont intacts. Les polynucléaires neutrophiles, plutôt rares, ont en général un noyau peu segmenté sur les premiers frottis.

Il y a de petits lymphocytes typiques à protoplasma étroit, dont le noyau au Giemsa est beaucoup plus bleu foncé que celui des autres mononucléaires, qui est violet rose.

Les éosinophiles et les basophiles sont diminués en nombre et leur taux n'intervient que pour des formules établies sur 400 éléments blancs au moins.

NOTE. — Au moment de terminer ce travail, nous prenons connaissance d'un article tout récent de Hartwich, qui, rapportant dix cas d'angine à monocytes dont les biopsies ganglionnaires ont été pratiquées, conclut formellement à l'existence d'une réticulite au niveau des ganglions à l'exclusion d'une atteinte lymphatique.

PATHOGÉNIE

Cliniquement, l'angine à monocytes est actuellement fort bien étudiée, et il est probable qu'aucun symptôme important ne sera plus ajouté au tableau de la maladie.

Mais la pathogénie de l'affection reste encore très obscure. La cause en est très probablement due à sa bénignité et par conséquent au manque de documents anatomiques ou histologiques dépassant le cadre du système lymphatique, auquel se sont nécessairement restreints les auteurs qui ont fait des biopsies ganglionnaires ou amygdaliennes.

La clinique seule ne peut éclaircir la pathogénie, car la symptomatologie, quoiqu'elle soit assez nettement définie et presque typique, ne permet pas d'établir un rapport satisfaisant entre l'état des organes (ganglions, amygdales, rate, foie) et celui du sang.

Chez notre malade, la symptomatologie s'est montrée très complète, mais après quelque jours d'une période prodromique d'allure grippale, qui parut même à un certain moment évoluer vers la guérison.

En effet, l'affection se manifesta par deux poussées fort distinctes : un premier stade infectieux banal, avec au huitième jour, une apyrexie complète accompagnée d'amélioration subjective, et comme seul symptôme alarmant, une accélération nette du pouls.

Dès le lendemain, commence le deuxième stade avec angine fortement nécrotique, température élevée, sueurs profuses, adénopathies, tuméfaction hépatosplénique, tachycardie et poussées de mononucléose intense.

En outre, au sixième jour de ce second stade, apparition d'un exanthème scarlatiniforme, surtout net sur le tronc et l'abdomen.

L'exanthème avait déjà été signalé par plusieurs auteurs dans la fièvre ganglionnaire de Pfeiffer, dont on soupçonne actuellement la parenté avec l'angine à monocytes. Récemment, de nombreuses observations d'angines à monocytes typiques le signalent également, quatre à douze jours après le début apparent de la maladie (Mac Kinley et Downey, Longcope, Tidy et Daniel, Duessing).

A notre avis, il y a lieu de rapprocher ces cas de ceux moins nombreux, chez lesquels est apparue une diathèse hémorragique, en général modeste et peu anémiant, au niveau des muqueuses nasales (Naegeli, Schmiedheiny, Walton Smith) ou buccales (Cothrell, Walton Smith).

Haken, à propos de trois cas mortels chez de jeunes enfants, a trouvé chez deux d'entre eux, à l'autopsie, une diathèse hémorragique imposante, intéressant la presque totalité des organes internes.

Il semble que l'on puisse déjà cliniquement soupçonner un certain degré de fragilité capillaire dans bon nombre de cas d'angine à monocytes.

La discussion porte sur le fait de savoir si l'angine à monocytes est une entité morbide à spécificité propre, ou une réaction spéciale du tissu lymphatique à une infection banale.

Or il semble bien, comme nous venons de l'indiquer plus haut, que cliniquement la spécificité de l'affection puisse aisément se défendre. Mais hématologiquement et anatomiquement parlant, la chose ne peut être affirmée pour autant que le virus ou le germe spécifique n'aura pas été isolé.

L'angine à monocytes n'est pas la seule affection pouvant provoquer de la monocytose. De nombreuses infections à germes divers peuvent l'occasionner, avec des variations multiples dans son pourcentage. Mais un fait reste cependant : l'apparition de cellules blanches atypiques, d'al-

lure lymphoïde, en nombre élevé. Ces cellules se trouvent normalement dans le sang à un taux très bas, de 2 à 6 ‰; et l'on comprend que lorsque leur nombre augmente jusqu'à former le 70 ‰ des éléments blancs d'un frottis, la première impression de celui qui l'observe soit celle d'une leucémie.

Ces mêmes cellules se trouvent très nombreuses dans le sang malarique. Dans le sang des typhiques, leur présence a fait écrire à Chalier et Morel, dans un travail sur l'hématologie de la typhoïde :

« Ainsi, dans la typhoïde, le nombre des moyens mononucléaires est augmenté de 80 ‰ des cas environ. Cette augmentation est d'ailleurs très manifeste puisque, si dans plus de la moitié des observations, nous trouvons 5 à 16 ‰ de moyens monos, au lieu de 2 à 4 ‰ habituels, dans plus du quart le taux de ces globules dépasse 16 ‰, il atteint même, rarement, il est vrai, mais non exceptionnellement, 30 et même 40 ‰.

« A quoi correspond cette forme de mononucléose? Suit-elle les variations leucocytaires, ou est-elle une réaction spéciale? Nous ne saurions trancher le problème. Malgré cela, il paraît à peu près certain qu'il y a là un fait particulier méritant d'être noté.

« La plupart du temps (76 ‰) le nombre des lymphocytes est beaucoup moins élevé que celui des moyens monos; parfois (22,5 ‰) ces deux nombres sont à peu près équivalents; enfin, dans quelques cas (11 ‰) celui des moyens monos l'emporte de loin. Nous ne pouvons proposer une hypothèse satisfaisante pour expliquer ces différences. Mais le fait demeure : dans la typhoïde normale, le nombre des moyens mononucléaires, très nettement augmenté pendant toute la maladie, l'est particulièrement pendant la période d'état, où il atteint des taux remarquablement élevés, allant parfois jusqu'à 30, 40 et même 55 ‰ ».

Esposito, dans un travail récent décrit les mêmes cel-

lules mononucléées dans le sang circulant des typhiques, constate que leur nombre n'est pas augmenté par la friction préalable du lieu de la piqure, et n'hésite pas à accorder à ces cellules une origine endothéliale ou réticulaire, profonde ou périphérique. Il les décrit comme des éléments de grande taille à cytoplasme basophile, le plus souvent sans granulations, mince, lamellaire, à contour tantôt net, tantôt irrégulier, souvent déformé par les éléments voisins, parfois replié sur lui-même; les granulations existent, mais sont toujours en petit nombre. Le noyau est unique, arrondi, ovalaire ou réniforme; la chromatine, au May-Giemsa, dessine un fin réseau rouge violet. On ne voit que rarement des nucléoles.

Mais l'affection qui a suscité peut-être le plus de recherches hématologiques tendant à éclaircir la question des mononucléaires non lymphocytes du sang, est l'endocardite lente ou ulcéreuse.

En 1913, Netousek signale une mononucléose endothéliale dans cette maladie. Il constate des cellules mononucléées, non seulement isolées, mais encore en placards endothéliaux réunissant jusqu'à onze éléments.

Le même auteur, en 1914, produit expérimentalement chez le cobaye le passage de cellules endothéliales dans le sang circulant, par injections intracardiaques de cultures de staphylos et de streptocoques. Il remarque en outre une mononucléose endothéliale de taux très variable dans une série d'états pathologiques, en tête desquels viennent les infections de l'endocarde et le typhus abdominal.

En 1919, Schilling rapporte deux cas d'endocardite lente avec grosse participation d'éléments endothéliaux à la formule sanguine (52% et $35,8\%$), éléments dont il place l'origine dans le foie, la rate et la moelle osseuse, et qui auraient desquamé à la suite de la stase provoquée par l'infection dans ces organes.

La même constatation est faite en 1920 par Bittorf, qui montre en outre que la friction préalable de l'endroit piqué

est pour quelque chose dans la décharge vers la périphérie des cellules endothéliales.

Ce fait tend déjà à prouver que dans l'endocardite lente une fragilité capillaire existe, puisque chez des individus normaux ou atteints d'infections variées, sans rapport aucun avec celle qui nous occupe, le procédé de la friction n'amène aucune modification de l'équilibre leucocytaire, comme Wyss l'a montré dans sa thèse.

Ottander, en 1926, reprend la question; il trouve, dans certains cas, jusqu'à 80 % de cellules mononucléées endothéliales, dont il prouve pour ainsi dire l'origine en examinant l'endothélium des capillaires sur des coupes histologiques du lobule de l'oreille, de la rate, du foie et de la moelle osseuse. Il trouve cette couche cellulaire en prolifération et en voie de néoformation.

Enfin, Merklen et Wolff, s'appuyant sur des documents histologiques irréfutables, prouvent la participation des endothéliites artério-capillaires au syndrome de l'endocardite lente et décrivent la mononucléose accompagnant l'affection comme une monocytose endothéliale.

Dans un article tout récent, Lian, Nicolau et Poincloux donnent l'histopathologie du nodule d'Osler, corroborant les dires des auteurs strasbourgeois, et établissant définitivement cette notion nouvelle en pathologie, soulignée à plusieurs reprises déjà par Merklen, de réticulo-endothéliite.

Les raisons qui nous ont fait nous étendre aussi longuement sur une maladie, à première vue étrangère à celle qui nous occupe, sont diverses. Pendant longtemps, les hématalogistes se sont refusés à admettre pour certaines cellules mononucléées, une origine autre que lymphatique, et ceci bien souvent par dogmatisme ou pour toute autre cause purement doctrinale. Il a fallu les recherches sur l'endocardite lente pour prouver d'une manière vraiment objective la provenance extramédullaire et extralymphatique de certains mononucléaires du sang chez l'homme.

Les analogies présentées par les cellules mononucléées non lymphatiques de l'endocardite lente avec celles des angines à monocytes sont frappantes : la description des unes se superpose à celle des autres. En outre, dans les deux affections, les réactions périphériques à la peau ne sont pas rares, et si l'occasion se présente d'étudier par la biopsie l'histologie d'un exanthème d'angine à monocytes, peut-être trouvera-t-on les mêmes phénomènes d'endo-vascularite, à un degré moins sévère, que ceux qui furent décrits par Merklen et Wolff, puis par Lian et ses collaborateurs, dans l'endocardite.

Mais l'histologie du tissu réticulo-endothélial n'est pas aisée, et jusqu'à maintenant, à cause de ses nombreuses et si frappantes adénopathies, l'angine à monocytes fixait l'attention sur le système lymphatique à l'exclusion des autres.

Les auteurs qui ont fait des biopsies ganglionnaires ou amygdaliennes ont surtout examiné le parenchyme de ces tissus, sans penser que peut-être dans leur réticulum se trouvait la lésion primitive.

Patella, dès 1902, se basant particulièrement sur des données morphologiques, a soutenu l'origine endothéliale des mononucléaires du sang ; il remarque que « l'endartérite augmente, selon son intensité, la desquamation normale des vaisseaux, induisant la mononucléose ».

Ces cellules blanches, tantôt comptées comme grands lymphocytes, tantôt comme monocytes, appelées par les uns cellules de Rieder, par les autres formes de transition, sont considérées actuellement par les partisans de la théorie trialiste comme dérivant du système réticulo-endothélial d'Aschoff-Landau.

ORIGINE RÉTICULO-ENDOTHÉLIALE DES MONOCYTES

Pendant longtemps l'étude de ce système réticulo-endothélial ne fut poursuivie qu'en Allemagne et en Amérique, où, à la suite des travaux d'Aschoff-Landau, de nombreux auteurs s'attelèrent à la question qu'ils éclairèrent peu à peu par des démonstrations expérimentales variées, mais toutes basées sur un phénomène commun : l'imprégnation du tissu réticulo-endothélial par des substances étrangères injectées dans l'organisme.

Kiyono, le premier, procédant par l'injection de colorants vitaux, prouve l'existence dans le sang de cellules mononucléées appartenant au système réticulo-endothélial.

Dickmann, en utilisant les injections de vaccins, irrite ce système, le voit proliférer, et retrouve dans des cellules monocytaires les produits injectés. Schittenhelm constate des poussées de mononucléose dues à des injections de vaccins ou de bacilles. De leur côté, les auteurs américains poursuivent des recherches semblables, et Florence, Sabin et Doan, en arrivent à admettre une participation constante du tissu réticulo-endothélial à l'équilibre de la formule sanguine, par desquamation endothéliale vasculaire.

Mais l'identification des cellules réticulo-endothéliales aux monocytes du sang, quoique rendue presque flagrante par ces travaux, restait encore sans preuves décisives. De nombreux arguments d'ordre pathologique avaient déjà été avancés par Merklen et Wolff dans cet ordre d'idées, basés sur l'histo-pathologie des leucémies à monocytes, et des monocytoses en clinique.

Un élève de Merklen, Hugues Gounelle, a consacré dernièrement sa thèse à des travaux expérimentaux de recherche sur l'histogenèse des monocytes. Employant par voie endoveineuse des injections de colorants, l'auteur a assisté à des décharges monocytaires sanguines, dont il a pu fixer le rythme, et le mécanisme de libération à partir des endothéliums vasculaires.

En injectant à des sujets sains du néosalvarsan, de la tripaflavine, du rouge écarlate, toujours par voie endoveineuse, Donath et Perlstein avaient déjà fait des remarques du même ordre en ce qui concerne la formule sanguine.

Ces expériences créent en somme un état pathologique des revêtements endothéliaux, très probablement aussi des réticulums, au niveau du foie, de la rate, des ganglions, de la moelle osseuse et peut-être des poumons.

Le processus de desquamation endothéliale doit être considéré comme une défense active des vaisseaux contre un facteur irritant véhiculé par le sang, facteur dont l'essence même n'aurait rien de spécifique. En effet, nombre de maladies à monocytose sanguine n'ont de commun entre elles que cette monocytose, et parfois une certaine fluxion splénique, hépatique ou ganglionnaire, malgré que l'agent étiologique de chacune d'elles soit différent et bien spécifique.

Nous avons déjà parlé de l'endocardite lente (*streptococcus viridans*¹), de la typhoïde (bacille d'Eberth). Dans la malaria, Méo-Colombo, se référant à l'étude hématologique de nombreux cas, note une mononucléose marquée, spécialement dans la tierce maligne et dans la double tierce. Il a vu des monocytes mélanifères dans le sang circulant de malades atteints de double tierce; il remarque que la quinzaine élève encore le taux de la mononucléose.

Or, dans la malaria, la splénomégalie, parfois l'hépatomégalie prouvent la participation des tissus de ces organes au processus morbide. Le témoin hématologique en est la

mononucléose qui, d'après Merklen, Wolff et Boltz, serait ici réticulaire.

Nous constatons donc une série d'infections dont l'allure clinique aussi bien que la pathogénie sont variées, mais qui se rencontrent à certains moments de leur évolution sur le terrain hématologique avec ce symptôme : la mononucléose. Celle-ci a en général été considérée comme une lymphocytose à grands lymphocytes atypiques ; nous venons de voir que l'on est en droit, depuis les nombreux travaux suscités par l'étude du système réticulo-endothélial, de voir dans cette mononucléose une réponse à l'atteinte de ce système.

Comment devons-nous interpréter la monocytose de l'angine à monocytes ?

De l'avis de Naegeli, de Chevallier et d'autres, la maladie ne sort pas du cadre lymphatique : les ganglions sont touchés, et les cellules blanches anormales du sang sont des lymphocytes.

La porte d'entrée de l'infection serait le tissu lymphatique amygdalien, et une prédisposition (status thymo-lymphaticus) expliquerait la susceptibilité spéciale de ce tissu.

Pour Jedlicka, il existerait des dispositions spéciales des tissus médullaire, lymphatique et réticulo-endothélial, peut-être constitutionnelles, qui pour une infection septique grave, réagiraient selon le type agranulocytose, réaction lymphatique ou angine à monocytes. Pour Kasniewsky et Henning, l'angine serait secondaire à l'état sanguin, sans que celui-ci soit expliqué.

Nous pensons que l'angine à monocytes est une infection du tissu réticulo-endothélial dans son ensemble, touchant le réticulum d'organes tels que les ganglions lymphatiques, la rate, le foie et les endothéliums vasculaires à un degré plus ou moins marqué.

Macroscopiquement, ces organes sont augmentés de volume. Histologiquement, soit dans les ganglions, soit dans

la rate, soit dans le foie de notre malade, nous avons trouvé la structure générale conservée, quoique troublée dans ses détails par une atteinte du stroma de ces organes. Cette atteinte, bien visible dans les ganglions, est constituée par un gonflement des cellules du réticulum qui sépare les uns des autres les éléments lymphocytaires, donnant ainsi à un premier examen cette apparence anarchique des ganglions que plusieurs auteurs ont signalée.

Au niveau du foie, le centre seul des lobules montre une exagération du stroma dans son développement qui peut expliquer l'atrophie, allant jusqu'à la nécrose, des cellules hépatiques avoisinantes.

Les frottis faits sur la biopsie de la moelle osseuse obtenue par trépanation du sternum, permettent d'écarter immédiatement le diagnostic de leucémie, que l'on aurait pu soutenir avec vraisemblance à un certain stade de l'affection. Le May-Grunwald y montre des éléments médullaires normaux, auxquels s'ajoutent un grand nombre de cellules mononucléées que l'on reconnaît comme étant les mêmes que celles qui rendaient si particulière la formule sanguine et dont l'origine est extra-médullaire.

La moelle osseuse, examinée après l'autopsie avec un soin tout particulier par le professeur Askanazy, ne montre aucune atteinte grave du tissu hématopoïétique. Mais soit dans les vaisseaux, soit dans le parenchyme, les grosses cellules mononucléées anormales du sang se retrouvent, avec parfois des inclusions d'éléments cellulaires sanguins.

L'intima d'une artère est trouvée épaissie. L'endothélium des veines est un peu tuméfié et proéminent; les cellules du réticulum paraissent tuméfiées par endroits, et parfois vacuolisées.

Enfin, dans aucune des nombreuses coupes examinées, nous n'avons trouvé de micro-organismes, malgré les colorations variées que nous avons employées et le soin que nous avons mis à les chercher.

A l'autopsie de notre malade, la petite valve de la mitrale, sur son bord de fermeture, montrait une très petite atteinte inflammatoire récente sur un endocarde déjà touché par une poussée antérieure vraisemblablement rhumatismale ayant passé inaperçue. Nous savons que le malade avait été exempté du service militaire pour défaut de thorax et faiblesse de cœur, sans que l'on ait constaté de lésion valvulaire, mais seulement une tachycardie à l'effort un peu trop accusée. A aucun moment de la maladie, nous n'avons trouvé de signes stéthoscopiques d'une lésion valvulaire et seule la rapidité du rythme, persistant même lors d'une apyrexie momentanée, avait quelque chose d'anormal.

Nous avons déjà dit plus haut que dans l'endocardite végétante, les endothéliites participaient au processus morbide, non seulement au niveau de l'endocarde lui-même, mais aussi dans les territoires artériocapillaires de la périphérie, se marquant à la peau par des formations du type nodule d'Osler. La desquamation qui en résulte donne une monocytose en général modérée. Dans l'endocardite rhumatismale, ainsi du reste que dans le rhumatisme articulaire aigu sans endocardite reconnue, les examens hématologiques sont rares. Jagiê, cité par Boltz, signale une monocytose lorsque l'endocarde est touché; Boltz lui-même dans sa thèse, cite quatre cas de maladie de Bouillaud, sans atteinte cardiaque, dont une ne présentait pas d'altération sanguine, et les trois autres une monocytose moyenne.

En outre, jamais à notre connaissance, une endocardite de quelque nature qu'elle fût, n'évolua sous la forme clinique que présenta notre malade. Il nous semble donc ne pas devoir placer le point de départ de l'affection au niveau de l'endocarde, mais au contraire, en considérer l'atteinte comme une complication d'un processus infectieux, dont les premiers actes se seraient déroulés au niveau des réticulum ganglionnaires et viscéraux, et des revêtements endothéliaux de tout l'arbre vasculaire peut-être. D'ailleurs, des complications cardiaques à la suite d'adénites cervicales épidémiques

ont été rapportées par Kirkland et par Pruen, sans que l'évolution de la maladie s'en soit sensiblement aggravée.

Nous tenons, à ce propos, à rappeler l'exanthème de notre malade, constaté six jours après le début de l'angine et deux jours après que la rate fût devenue percutable.

Comme celles de presque tous les auteurs, nos hémocultures sont restées négatives. Jusqu'à maintenant, aucun procédé n'a permis de mettre en évidence l'agent causal ; ni les cultures, ni les inoculations de ganglions, ni les réactions sérologiques n'ont donné de résultats dont leurs auteurs aient voulu tenir compte.

Tout cependant, oriente l'esprit dans le sens d'une infection aiguë, jusqu'à la notion de contagion mise en évidence par les auteurs américains, et auparavant déjà par les Allemands à la suite de Pfeiffer, lorsqu'il décrivit la fièvre ganglionnaire.

La question de la porte d'entrée du virus ou du microbe reste pendante. La grande majorité des cas débutent par une angine ; le tissu lymphatique laryngé semble donc être en cause d'une façon générale. On a objecté à ceci le fait que la maladie a pu évoluer chez des personnes ayant déjà subi une amygdalectomie totale. Or cet argument ne saurait être de grand poids, car l'amygdale linguale, bien que très réduite chez l'adulte, peut suffire certainement à jouer le rôle de porte d'entrée. D'autres fois les adénopathies débutent aux aînes (Paul Chevallier), sans qu'une angine ait été notée, ce qui a fait incriminer les muqueuses génitales.

Nous ne pensons pas du reste que l'angine soit le début forcé de l'affection. Cliniquement, elle en est la première traduction la plupart du temps, mais jusqu'à maintenant rien ne prouve qu'elle précède l'état anormal sanguin, de même que les adénopathies du reste. Des formes à début gastro-intestinal ont été décrites, ainsi que des formes spléniques et même ictériques.

Ainsi donc, l'agent pathogène de l'affection reste inconnu ; une série de données cliniques et épidémiologiques nous permettent seulement d'en supposer la spécificité, comme les données hématologiques et histologiques nous font admettre son action non pas sur le tissu lymphatique, mais sur le tissu réticulo-endothélial dans son ensemble.

Si nous tentons de formuler notre conception de l'angine à monocytes, nous dirons qu'elle est une maladie infectieuse aiguë, paraissant intéresser le tissu réticulo-endothélial, et dont l'agent reste encore inconnu.

Le tissu lymphatique ne semble pas directement participer au processus morbide, si ce n'est mécaniquement, au niveau des ganglions, par un œdème du réticulum.

La monocytose qui accompagne la maladie et qui la caractérise nous paraît être d'origine réticulo-endothéliale et s'explique par la desquamation et le passage dans le sang circulant des éléments de revêtement endothéliaux, ainsi que de ceux des réticulums, lésés par l'infection.

Nous avons vu combien la biopsie médullaire peut fournir de renseignements intéressants. Entre les diagnostics de leucémie et d'angine à monocytes, elle peut trancher de façon précoce ; l'intervention elle-même est de peu d'importance lorsqu'elle consiste en une petite trépanation sternale.

De même la biopsie des lésions de la peau qui peuvent accompagner la maladie mérite d'être pratiquée, croyons-nous, au même titre que celle des ganglions hypertrophiés. L'étude histologique des anses capillaires cutanées et des phénomènes inflammatoires qui s'y déroulent, permettra peut-être d'avancer dans l'étude de ce chapitre nouveau de la pathologie : celui des infections du tissu réticulo-endothélial.

Bibliographie

- BAAUER. Die Monozytenangina. *Deutsch. Arch. f. Klinik und Med.* 1922, 140, p. 227.
- BALDRIDGE, ROHNER, HAUSSMANN. Glandular fever. *Arch. of intern. Med.*, T. XXXVIII. N° 4, 15 oct. 1926.
- BLOEDHORN & HOUGHTON. The occurrence of abnormal leukocytes in the blood in acute infections. Acute benign lymphoblastosis. *Arch. of intern. Med.*, T. 27, 1921, N° 3, p. 315.
- BOLTZ H. Les variations des monocytes dans les maladies infectieuses. Thèse de Strasbourg 1927.
- BITTORF. *Deutsch. Arch. f. Klinik und Med.*, Bd. 133, 1920.
- CABOT. The lymphocytosis of infection. *Am. Journ. of Med. Sc.*, 1913. T. CXLV. p. 335.
- CARNOT. Un cas d'angine à monocytes. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 1^{er} juillet 1927, p. 1009.
- CHALIER & MOREL. Les éléments figurés du sang dans la fièvre typhoïde. *Ann. de Méd.*, 1927, p. 198.
- CHEVALLIER. Sur la fièvre ganglionnaire des enfants. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, N° 21, 21 juin 1928.
- Id. Adénolymphoïdite aiguë bénigne. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 mai 1927.
- CHEVALLIER & BARREAU. Adénopathies inguinales vénériennes non suppurées avec généralisation transitoire à des groupes ganglionnaires. *Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, 4 avril 1925, p. 177.
- CHEVALLIER & PARENT. Un cas de forme pharyngo-cervicale de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec leucocytose modérée et forte mononucléose. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 mai 1927, p. 581.
- CHEVALLIER. L'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. *Le Sang*, N° 2, 1928. Ed. de la *Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène publique*. Paris 1928.

- COTTHRELL, J. E. Infectious mononucleosis. *Am. Journ. of Méd. Sc.* T. CLXXIII, 4 avril 1927, p. 472.
- COMBY. La fièvre ganglionnaire chez les enfants. *Soc. Méd. Hôp.* Paris, N° 19, 7 juin 1928.
- DUTTON. Appendicite chronique et mononucléose. *Journ. of Labor. and clin. Med.*, avril 1923. Ref. in *Arch. Mal. du Cœur et des Vaisseaux*, 1925, p. 490.
- DONATH & PERLSTEIN. L'influence des médicaments sur la formule sanguine. *Wien. Klin. Woch.* N° 31, 29 juillet 1926, p. 888-890.
- DUESSING. Ueber diphteriähnliche Anginen mit lymphatischer Reaktion, *Deutsch. med. Woch.*, 9 mai 1918, T. 44, p. 513.
- ESPOSITO. Sur les cellules réticulo-endothéliales dans le sang circulant des typhiques. *Hematologica*, IX, f. 2, 1928.
- GOUNELLE. Production expérimentale et histogenèse du monocyte à partir du système réticulo-endothélial. *Paris-Médical*, 15 sept. 1928, N° 37, p. 224.
Thèse de Strasbourg 1927. *Strasbourg Médical*, N° 4, p. 41, 20 février 1928.
- HAKEN. Monozytenanginen mit letalem Ausgang. *Deutsch. Med. Woch.*, N° 14, 1927, p. 565.
- HALL. A case resembling acute lymphatic Leukemia ending in recovery. *Proc. Royal Soc. Med.*, 1914-1915, p. 8.
- HARTIWICH. Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, Vol. 163, N° 5/6, 1926.
- JEDLIKA. Tableaux hématologiques anormaux au cours des septicémies et importance des facteurs endogènes dans l'apparition de ces tableaux. *XIX^e Congrès français de Méd.*, Paris, oct. 1927.
- JONES. Acute glandular fever. *Am. Journ. of Med. Sc.*, 1908, T. CXXXV, p. 346.
- KASNIEWSKY & HENNING. Die Monozytengina. *Deutsch. Med. Woch.*, 12 février 1926, p. 277.
- KLEIDEL & MOORE. *Arch. int. Med.*, 1911, T. XXVII, p. 716.
- KORSAKOFF. Beiträge zur Lehre des Drüsenfiebers. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1905, T. XLI, p. 221, T. XLII, p. 993.
- KIRKLAND. Adénite cervicale épidémique avec complications cardiaques. *Brit. Med. Journ.*, 21 février 1914.
- LAVERGNE (DE) & PILOD. A propos de trois cas d'angines aiguës avec adénopathies généralisées et mononucléose transitoire. *Soc. Méd. Hôp.* Paris, 8 juin 1923, p. 856.

- LIAN, NICOLAU & POINCLOUX. Histopathologie du nodule d'Osler : étude sur l'endothéliite de l'endocardite maligne à évolution lente. *Presse méd.*, N° 31, 17 avril 1929, p. 497.
- LONGCOPE. Infectious mononucleosis. *Amer. Journ. of Med. Sc.*, Décembre 1922, T. 164, p. 781.
- LORENTZ. Zur Blutmorphologie der lymphoidzelligen Angina bei supravitaler Färbung. *Kl. Woch.*, N° 5, 29 janvier 1929, p. 211.
- LÖWY & DINNEL. Les irritations de la moelle osseuse au cours des infections. *Wien. Arch. f. innere Med.*, II, N° 2, 12 février 1921. Ref. in *Arch. Mal. du cœur et des vaisseaux*, 1925, p. 348.
- MARCHAND. Ueber ungewöhnlich starke Lymphozytosen in Infektionen. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1913. T. 110, p. 359.
- MAXIMOW. Sur le potentiel et les rapports génétiques des cellules du sang, du tissu conjonctif et de l'endothélium. *Strasbourg-Médical*, 5 juin 1927.
- MEO-COLOMBO. La monocytose dans la malaria. *Policlinico Ser. Med.*, 1^{er} mai 1924.
- MERCANTON. Sur le taux des monocytes dans le sang normal de l'homme. Thèse de Lausanne 1923.
- MERKLEN & WOLFF. Leucémie à monocytes. *Arch. Mal. du cœur et des vaisseaux*, N° 3, mars 1928.
- MERKLEN, WOLFF & BOLTZ. Les monocytoses en clinique. *Revue de Médecine*, 1927, p. 1005.
- MERKLEN & WOLFF. Participation des endothéliites artérioso-capillaires au syndrome de l'endocardite lente maligne. *Presse Médicale*, 25 janvier 1928, N° 7, p. 97.
- MERKLEN & WOLFF. Monocytes, monocytoses, leucémies à monocytes. *Presse Médicale*, N° 10, 2 février 1927, p. 145.
- MERKLEN. Le système réticulo-endothélial. *Paris-Médical*, N° 30, 1928, 28 juillet, p. 85.
- MORSE. Glandular fever. *Journ. of Am. Med. Assoc.*, 1921, T. 77, p. 1403.
- NETOUSEK, *Folia hæmatologica*, Bd. 17, 1913. Bd. 19, 1914.
- OTTANDER. Nombre élevé des cellules endothéliales au cours de l'endocardite maligne. *Acta medica scandinavia*, LXIII, 4 avril 1926.
- PAPPENHEIM. Sur le grand mononucléaire non granulé. *Folia hæmatologica*, T. VI, 1928, p. 217.
- PAPPENHEIM. Des différences et rapports génétiques réciproques des diverses cellules lymphoïdes du sang. *Folia hæmatologica*, T. IX, avril 1910, p. 321.

- PATELLA. La genèse endothéliale des leucocytes mononucléaires du sang. Sienne, 1910.
- PATELLA. Nouveaux arguments pour la genèse endothéliale des mononucléaires du sang. Congrès fr. de Méd., Lyon, 1910.
- PRUEN. Adénite cervicale épidémique avec complications cardiaques. *Brit. Med. Journ.*, 21 février 1914.
- RIEUX. Du grand mononucléaire du sang et de ses variations dans les divers états pathologiques. *Folia hæmatologica*. Novembre 1910, p. 209-224.
- ROSENTHAL. Some atypical cases of Leukemia. *Med. Cl. of North America*, New York number, Bd. 4, N° 5, p. 1007-1037.
- SCHILLING. Ueber hochgradige Monozytose bei Endocarditis lenta. *Zeitschrift. f. Kl. Med.*, 1919, T. 88.
- SCHLEISSNER. Adenoitis acuta: Ein Beitrag zur Lehre vom Drüsenfieber. *Wien. Kl. Woch.*, 1911, N° 9, T. XXIV, p. 310.
- SCHMIEDHEINY. Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. Thèse de Zurich, 1927. *Schweiz. Med. Woch.*, N° 11, 1927.
- SPRUNT-EVANS. Mononuclear Leukocytosis in reaction to acute infections. *Journ. of John Hopkins Hosp.*, Bd. 31, N° 357, p. 410-417.
- TARNOW. Ueber Angina Plaut-Vincenti mit besonderen Berücksichtigung des Blutbefundes. *Berl. Med. Kl.* 1921, N° 34.
- TIDY. Glandular fever and infectious mononucleosis. *Royal Soc. of Med.*, juillet 1923.
- TIDY & DANIEL. *Lancet*. T. 205, 1923, p. 9-13.
- TIDY & MORLEY. Glandular fever. *Brit. Med. Journ.* T. I, 1921, p. 452.
- TÜRCK. Septische Erkrankungen bei Verkümmerng des Granulozytensystems. *Wien, Klin. Woch.*, 1907, N° 6, p. 157.
- WALTON SMITH. Infectious mononucleosis. *Med. Journ. of Australia*, N° 15, p. 407, 10 avril 1926.
- WALSH. Du compte léucocytaire dans les amygdalites chroniques. *South Dakota St. Med. Assoc.*, 20 mai 1919. Ref. in *Arch. Mal. du cœur et des vaisseaux*, 1919, p. 431.
- WIDMANN. Un cas d'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne. *Le Sang*, N° 2, 1929, p. 178.
- WYSS. Ein Beitrag zur Endocarditis lenta mit spezieller Berücksichtigung der im Blute auftretenden Endothelzellen. Thèse de Zurich, 1924.
-

